Российская Ринология
2019, Т. 27, № 1, с. 9-14
https://doi.org/10.17116/rosrino2019270119

Russian Rhinology
2019, Vol. 27, №1, pp. 9-14
https://doi.org/10.17116/rosrino2019270119

Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и факторов роста у больных хроническим риносинуситом

© Асп. А.С. ЛЕВЧЕНКО[1], к.м.н. А.А. ВОРОБЬЕВА[2], к.м.н., доц. О.Ю. МЕЗЕНЦЕВА[1], д.м.н., проф. В.С. ПИСКУНОВ[1], к.м.н., доц. О.Ю. БУШУЕВА[1], д.м.н., проф. А.В. ПОЛОНИКОВ[1]

[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;
[2]АО «Семейный доктор», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический риносинусит (ХРС) — мультифакторное заболевание, патогенез которого до конца не выяснен. В клинической практике выделяют хронический бактериальный риносинусит и хронический полипозный риносинусит. В настоящее время особое место в патогенезе ХРС отводится глутатион-S-трансферазе (GST) и тканевым факторам роста. Цель исследования — оценить роль генов *GST* и факторов роста в формировании предрасположенности к ХРС у жителей Курской области.

Материал и методы. С 2010 по 2018 г. на базе ЛОР-отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОБУЗ «Курская городская больница №1 им. Н.С. Короткова» были обследованы 100 больных ХРС в возрасте 18—60 лет и 100 здоровых людей (группа контроля). У всех обследуемых проводился забор венозной крови в вакуумные пластиковые пробирки объемом 6 мл с 3-замещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (pH=7,8). Методом фенол-хлороформной экстракции осуществляли выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Генотипирование делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом мультиплексной полимеразно-цепной реакции (ПЦР), полиморфизма I105V гена *GSTP1*, –509C/T *TGF-1*, +61G/A *EGF* — методом ПЦР. Полученный продукт осматривали в проходящем ультрафиолетовом свете. Для оценки соответствия распределений генотипов и аллелей, а также для сравнения их частот среди двух групп использовали критерий χ^2. По отношению шансов (odds ratio, OR) делали вывод об ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к ХРС. Результат трактовали как статистически значимый при $p<0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов +/0 *GSTM1*, +/0 *GSTT1*, I105V *GSTP1*, Y462V *CYP1A1*, +61G/A *EGF* и –509C/T *TGF-1* не выявил различий между исследуемыми группами. В то же время делеционный генотип del/del гена *GSTT1* (OR=6,26, 95% CI=1,19—4,67; p=0,01) и аллели гена *GSTT1* 0 (OR=2,11, 95% CI=1,11—3,99; p=0,02) и +(OR=2,08, 95% CI=1,11—3,91; p=0,03) были ассоциированы с повышенным риском развития ХРС. Частота генотипа del/del *GSTT1* была выше в группе некурящих с ХРС (12%), чем в группе здоровых некурящих лиц (7%) (OR=2,79, 95% CI=0,99—7,81; p=0,049). Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*, *EGF* и *TGF-1* между группами больных ХРС и здоровых курящих не выявлено.

Ключевые слова: глутатион, хронический риносинусит, факторы роста, полиморфизм генов, генотип, аллели.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левченко А.С. — https://orcid.org/0000-0003-0889-657X; e-mail: arina.levchenko@bk.ru
Воробьева А.А. — e-mail: vormax007@yandex.ru
Мезенцева О.Ю. — e-mail: mezoksa@rambler.ru
Пискунов В.С. — e-mail: piskunov08@rambler.ru
Бушуева О.Ю. — e-mail: olga.bushueva@inbox.ru
Полоников А.В. — e-mail: polonikov@rambler.ru
Автор, ответственный за переписку: Левченко А.С. — e-mail: arina.levchenko@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Левченко А.С., Воробьева А.А., Мезенцева О.Ю., Пискунов В.С., Бушуева О.Ю., Полоников А.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и факторов роста у больных хроническим риносинуситом. *Российская ринология.* 2019;27(1):9-14.
https://doi.org/10.17116/rosrino2019270119

Polymorphism of glutathione-S-transferase genes and growth factors in patients with chronic rhinosinusitis

© A.S. LEVCHENKO[1], A.A. VOROB'EVA[2], O.YU. MEZENTSEVA[1], V.S. PISKUNOV[1], O.YU. BUSHUEVA[1], A.V. POLONIKOV[1]

[1]Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia;
[2]«Semeinyi Doctor», Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a multi-factorial disease, the pathogenesis of which is not fully understood. In clinical practice, chronic bacterial rhinosinusitis and chronic polypus rhinosinusitis are distinguished. Currently, glutathione-S-transferase (GST) and tissue growth factors have a special place in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. The aim of the study is to access the role of GST genes and growth factors in the formation of a predisposition to CRS in the population of the Kursk region.

Material and methods. From 2010 to 2018, 100 patients aged 18—60 years, and 100 healthy participants (the control group) were examined at the ENT Department of the N.S. Korotkov Kursk City Hospital №1. Venous blood, measuring 6 ml, with 3-substitued potassium salts of ethylene diamine tetra acetate (pH=7.8), was drawn into evacuated plastic test tubes from all patients and participants. Genomic deoxyribonucleic acid was isolated using the method of phenol-chloroform extraction. Genotyping of deletion polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* genes were done using the method of multiplex polymerase-chain reaction (PCR), while polymorphism of the I105V genes *GSTP1*, –509C/T *TGF-1*, and +61G/A *EGF* were done using the PCR method. The resulting product was examined under ultraviolet light. The c^2 criterion was used to evaluate the conformity of the genotype and allele distributions, and to compare their frequencies among the 2 groups. With respect to the odds ratio (OR), we concluded that alleles and genotypes with a predisposition to CRS are associated. The result was treated as statistically significant at $p<0.05$.

Results. Comparative analysis of the allele frequencies and genotypes of the studied polymorphisms of genes +/0 *GSTM1*, +0 *GSTT1*, I105V *GSTP1*, Y462V *CYP1A1*, +61G/A *EGF* and –509C/T *TGF-1* did not reveal any differences between the 2 study groups. At the same time, the deletion genotype del/del of the gene *GSTT1* (OR=6.26, 95% CI=1.19—4.67; p=0.01) and the alleles of the genes *GSTT1* 0 (OR=2.11, 95% CI=1.11—3.99; p=0.02) and +(OR=2.08, 95% CI=1.11—3.91; p=0.03) were associated with an increased risk of developing CRS. The frequency of the del/del *GSTT1* genotype was higher in the group of non-smokers with CRS (12%) than in the group of healthy non-smokers (7%) (OR=2.79, 95% CI=0.99—7.81; p=0.049). No statistically significant differences in the frequencies of the polymorphic variants of the genes under study, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*, *EGF*, and *EGF-1*, were uncovered between the group of CRS patients and the healthy smokers.

Keywords: glutathione, chronic rhinosinusitis, growth factors, gene polymorphism, genotype, alleles.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Levchenko A.S. — https://orcid.org/0000-0003-0889-657X; e-mail: arina.levchenko@bk.ru
Vorob'eva A.A. — e-mail: vormax007@yandex.ru
Mezentseva O.Yu. — e-mail: mezoksa@rambler.ru
Piskunov V.S. — e-mail: piskunov08@rambler.ru
Bushueva O.Yu. — e-mail: olga.bushueva@inbox.ru
Polonikov A.V. — e-mail: polonikov@rambler.ru
Corresponding author: Levchenko A.S. — e-mail: arina.levchenko@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Levchenko AS, Vorob'eva AA, Mezentseva OYu, Piskunov VS, Bushueva OYu, Polonikov AV. Polymorphism of glutathione-S-transferase genes and growth factors in patients with chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology.* 2019;27(1):9-14. https://doi.org/10.17116/rosrino2019270119

Список сокращений:

ХРС — хронический риносинусит
ХБРС — хронический бактериальный риносинусит
ХПРС — хронический полипозный риносинусит
GST — глутатион-S-трансфераза
ПЦР — полимеразно-цепная реакция
TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1

Хронический риносинусит (ХРС) — мультифакторное заболевание, патогенез которого до конца не выяснен. ХРС бывает бактериальным (ХБРС) и полипозным (ХПРС). Немаловажную роль в патогенезе ХРС играют глутатион-S-трансфераза (GST) и тканевые факторы роста. GST — биологическое соединение, принимающее участие в процессах 2-й фазы детоксикации, воспаления, клеточной пролиферации, реакции окислительного стресса, канцерогенеза, прогрессирования роста опухоли и лекарственной устойчивости [1].

Семейство генов *GST* обеспечивает активность критически значимых процессов в организме человека и включает 16 генов в подсемействах альфа (*GSTA*), мю (*GSTM*), омега (*GSTO*), пи (*GSTP*), тета (*GSTT*) и дзета (*GSTZ*) [2]. По данным зарубежных ученых, частота полиморфизма генов *GST* связана с этнической принадлежностью. В белой популяции для делеций в *GSTM1* и *GSTT1* гомозиготны около 50 и 15—30% представителей соответственно. Нулевые генотипы этих 2 генов связаны с повышенным риском развития многих воспалительных заболеваний [3]. Определенные аллели генов *GST* могут обусловливать повышенную реакцию организма на окислительный стресс и токсичные вещества. Полиморфизм таких генов способен влиять на течение заболеваний, в том числе и ХРС [4].

Принято считать, что семейство ферментов GST играет значительную роль в защите клеток. Ферменты конъюгируют глутатион с электрофильными веществами, генерирующими свободные радикалы, в результате чего достигается эффект детоксикации [5].

Трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1), представляющий собой плейотропный и многофункциональный цитокин с важными иммуномодулирующими и фиброгенными характеристиками, принимает участие в регуляции барьерной функции эпителиальных клеток, включая клетки кишечника, легких, бронхов [6, 7]. К большому надсемейству TGF-β относят 3 гомологичные изоформы, состоящие из секреторного пептида, продомена, или латентно-ассоциированного пептида, и активного С-концевого пептида [8]. TGF-β продуцируется различными клетками, такими как эпителиоциты, фибробласты, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты [9].

Большинство клеток организма экспрессируют TGF-β-рецепторы и могут реагировать на передачу сигналов гена *TGF-β*. Последний способен оказывать влияние на изменения структуры тканей путем индукции апоптоза и ингибирования пролиферации [10, 11].

Семейство лигандов фактора роста включает в себя эпидермальный фактор роста EGF, связывающий гепарин-EGF-подобный фактор роста (HB-EGF), трансформирующий фактор роста α (TGF-α), амфирегулин (AREG) и эпирегулин (EREG). EGF-лиганд и его рецептор — EGF-рецептор (EGFR) регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток для восстановления поврежденных эпителиальных структур [12]. Повышенные уровни лигандов EGFR были выявлены при таких заболеваниях дыхательных путей, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [13—15]. В 1989 г. американскому ученому итальянского происхождения Наполеоне Феррара удалось выделить сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [16].

Цель исследования — оценить роль генов *GST* и факторов роста в формировании предрасположенности к ХРС у жителей Курской области.

Материал и методы

Для осуществления генетического анализа были сформированы идентичные по расовой принадлежности и половозрастному составу популяционные выборки неродственных добровольцев. Все отобранные лица подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. С 2010 по 2018 г. на базах ЛОР-отделений БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОБУЗ «Курская городская больница №1 им. Н.С. Короткова» были обследованы 100 больных ХРС в возрасте 18—60 лет и 100 здоровых людей (группа контроля). У всех обследуемых проводился забор венозной крови в вакуумные пластиковые пробирки объемом 6 мл с 3-замещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (pH=7,8). Методом фенол-хлороформной экстракции осуществляли выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты [17]. Генотипирование делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом мультиплексной полимеразно-цепной реакции (ПЦР), полиморфизма I105V гена *GSTP1*, −509C/T *TGF-b1*, +61G/A *EGF* — методом ПЦР. В качестве положительного контроля служила амплификация фрагмента β-глобинового гена [18]. Полученный продукт осматривали в проходящем ультрафиолетовом свете. Для оценки соответствия распределений генотипов и аллелей, а также для сравнения их частот среди двух групп использовали критерий χ^2. По отношению шансов (odds ratio, OR) делали вывод об ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к ХРС [19]. Результат трактовали как статистически значимый при $p<0,05$.

Исследование одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №8 от 10 октября 2016 г.).

Результаты

Частоты аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов +/0 *GSTM1*, +/0 *GSTT1*, I105V *GSTP1*, Y462V *CYP1A1*, +61G/A *EGF* и −509C/T *TGF-b1* у больных ХРС и здоровых лиц представлены в **табл. 1**.

Из **табл. 1** видно, что различий в частотах генотипов полиморфизмов генов *I105V GSTP1*, Y462V *CYP1A1*, +61G/A *EGF* и −509C/T *TGF-b1* выявлено не было. В то же время делеционный генотип del/del гена *GSTT1* (OR=2,36, 95% CI=1,19—4,67; p=0,01) и аллели гена *GSTT1* 0 (OR=2,11, 95% CI=1,11—3,99; p=0,02) и +(OR=2,08, 95% CI=1,11—3,91; p=0,03) были ассоциированы с повышенным риском развития ХРС.

Стратифицированный анализ, проведенный в зависимости от курения, важного средового фактора развития ХРС, показал, что частота генотипа del/del *GSTT1* была выше в группе некурящих с ХРС (12%), чем в группе здоровых некурящих лиц (7%) (OR=2,79, 95% CI=0,99—7,81; p=0,049) **(табл. 2)**.

Результаты проведенных анализов продемонстрировали, что носительство генотипа del/del *GSTT1* ассоциировано с повышенным риском развития ХРС у некурящих субъектов. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP1A1*, *EGF* и *TGF-b1* между группами больных ХРС и здоровых курящих выявлено не было ($p<0,05$).

В мировой литературе уже описывались научные изыскания в сфере обнаружения взаимосвязи между полиморфизмами генов биотрансформации ксенобиотиков, факторов роста и развитием ХРС. Значительная ассоциация была выявлена между полиморфизмом гена *TGF-β1* и ХРС без полипоза носа в корейском исследовании, проведенном в 2007 г., с участием 203 (в том числе 72 — с ХПРС и 59 — с ХБРС) пациентов с непереносимостью аспирина, 324 (в том числе 10 — с ХПРС и 179 — с ХБРС) пациентов без аллергии на аспирин и 456 здоровых лиц (контрольная группа). При анализе подгруппы добровольцев с ХРС без полипов и аллергией на аспирин чаще встречались генотипы CT или TT [20]. В 2000 г. K. Takeuchi и соавт. [21] обнаружили, что у пациентов с ХРС наблюдалась значительно более высокая частота аллеля TNFB*2 гена *TNF-β1* (74%) по сравнению с группой контроля (56%) ($p<0,05$). При этом ассоциаций между геном *TNF-α* и ХРС выявлено не было.

Таблица 1. **Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых генов у пациентов с ХРС и здоровых добровольцев**
Table 1. **Comparative analysis of the allele frequencies and genotypes of the genes under study in patients with CRS and in healthy volunteers**

Ген и его полиморфизм	Аллель	Частоты аллелей		Критерий различий, χ^2 (p)
		в группе пациентов с ХРС	в группе контроля	
GSTP1 (I105V)	I	0,710	0,660	p>0,05
	V	0,290	0,340	
GSTM1 (+/0)	0	0,860	0,795	p>0,05
	+	0,140	0,205	
GSTT1 (+/0)	0	0,845	0,920	5,42 p=0,02
	+	0,155	0,080	4,73 p=0,03
CYP1A1 (Y462V)	Y	0,955	0,925	p>0,05
	V	0,045	0,075	
EGF (+61G/A)	G	0,570	0,490	p>0,05
	A	0,430	0,510	
TGF-b1 (–509C/T)	C	0,675	0,665	p>0,05
	T	0,325	0,335	

Ген и его полиморфизм	Генотип	Распределение генотипов				Критерий различий при df=1, χ^2 (p)
		в группе пациентов с ХРС		в группе контроля		
		n	%	n	%	
GSTP1 (I105V)	I/I	51	51	42	42	p>0,05
	I/V	40	40	48	48	p>0,05
	V/V	9	9	10	10	p>0,05
GSTM1 (+/0)	+/+	72	72	59	59	p>0,05
	0/0	28	28	41	41	
GSTT1 (+/0)	+/+	69	69	84	84	6,36 p=0,01
	0/0	31	31	16	16	
CYP1A1 (Y462V)	Y/Y	91	91	85	85	p>0,05
	Y/V	9	9	15	15	p>0,05
	V/V	0	0,0	0	0,0	p>0,05
EGF (+61G/A)	G/G	28	28	21	21	p>0,05
	G/A	58	58	56	56	p>0,05
	A/A	14	14	23	23	p>0,05
TGF-b1 (–509C/T)	C/C	45	45	44	44	p>0,05
	C/T	45	45	45	45	p>0,05
	T/T	10	10	11	11	p>0,05

За рубежом проводились единичные исследования взаимосвязи генов факторов роста и ХРС, однако ассоциаций между полиморфизмами генов семейства GST и ХРС не было найдено [22]. В России подобных изысканий не проводилось.

Заключение

Впервые установлено, что наличие делеционного полиморфизма del/del гена *GSTT1* связано с повышенным риском развития ХРС. Кроме того, данная взаимосвязь наблюдалась у некурящих индивидов. Однако частота функционально неполноценного генотипа del/del *GSTT1* была выше в группе здоровых некурящих добровольцев.

Полиморфные варианты генов *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* обусловливают различную реакцию организма в ответ на внедрение различных агентов. Нулевой генотип *GSTM1* или *GSTT1* приводит к отсутствию активности ферментов, а полиморфизм Ile105Val *GSTP1* — к снижению активности этого фермента [23].

Гены *GSTT1* и *GSTM1* локализуются в хромосомных локусах 22q11.2 и 1p13.3 соответственно [24]. Ген *GSTP1* располагается в хромосомной области 11q13. Его полиморфизм способен вызвать изменения ответной реакции организма на окислительный стресс, ключевой компонент воспаления дыхательных путей [25]. Локус гена *CYP1A1* находится на человеческой хромосоме 15q22-qter. Широко изучена его регуля-

***Таблица 2*. Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизмов исследуемых генов пациентов с ХРС и здоровых добровольцев в зависимости от курения**

***Table 2*. Comparative analysis of the frequencies of gene polymorphism in the genes under study in patients with CRS and in healthy volunteers, and in smokers and non-smokers**

Ген и его полиморфизм	Генотип	Распределение генотипов				Критерий различий при *df*=1, χ^2 (*p*)
		у некурящих пациентов с ХРС (*n*=55)		у некурящих группы контроля (*n*=59)		
		n	%	*n*	%	
GSTP1 (I105V)	I/I	20	20	22	22	*p*>0,05
	I/V	18	18	28	28	*p*>0,05
	V/V	6	6	9	9	*p*>0,05
GSTM1 (+/0)	+/+	31	40	33	33	*p*>0,05
	0/0	13	15	26	26	*p*>0,05
GSTT1 (+/0)	+/+	32	32	52	52	3,98 *p*=0,049
	0/0	12	12	7	7	
CYP1A1 (Y462V)	Y/Y	39	39	51	51	*p*>0,05
	Y/V	5	5	8	8	*p*>0,05
	V/V	0	0,0	0	0,0	*p*>0,05
EGF (+61G/A)	G/G	11	11	9	9	p>0,05
	G/A	25	25	35	35	*p*>0,05
	A/A	8	8	15	15	*p*>0,05
TGF-b1 (–509C/T)	C/C	23	23	20	20	*p*>0,05
	C/T	28	28	28	28	*p*>0,05
	T/T	8	8	7	7	*p*>0,05
Ген и его полиморфизм	Генотип	Распределение генотипов				Критерий различий при *df*=1, χ^2 (*p*)
		у курящих пациентов с ХРС (*n*=55)		у курящих группы контроля (*n*=59)		
		n	%	*n*	%	
GSTP1 (I105V)	I/I	31	31	20	20	*p*>0,05
	I/V	22	22	20	20	*p*>0,05
	V/V	3	3	1	1	*p*>0,05
GSTM1 (+/0)	+/+	41	41	26	26	*p*>0,05
	0/0	15	15	15	15	*p*>0,05
GSTT1 (+/0)	+/+	37	37	32	32	*p*>0,05
	0/0	19	19	9	9	*p*>0,05
CYP1A1 (Y462V)	Y/Y	52	52	34	34	*p*>0,05
	Y/V	4	4	7	7	*p*>0,05
	V/V	0	0,0	0	0,0	*p*>0,05
EGF (+61G/A)	G/G	17	17	12	12	*p*>0,05
	G/A	33	33	21	21	*p*>0,05
	A/A	6	6	8	8	*p*>0,05
TGF-b1 (–509C/T)	C/C	25	25	21	21	*p*>0,05
	C/T	26	26	17	17	*p*>0,05
	T/T	3	3	3	3	*p*>0,05

ция [26]. Ген *TGF-β1* локализуется на хромосоме 19q13.1—13.2,10. Он может спровоцировать воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Продукция TGF-β1 увеличивается при воспалительных процессах слизистой оболочки носа и аллергическом рините [20].

Учитывая роль факторов роста в формировании защитного барьера слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, а также наличие механизмов, посредством которых GST вовлекаются в патологические звенья развития ХРС, можно сделать вывод, что выявленные ассоциации свидетельствуют о необходимости доклинического обнаружения генетических мутаций в целях прогнозирования возможного возникновения ХРС и разработки патогенетически обоснованных индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О.М., В.П., А.П.

Сбор и обработка материала: А.В.

Статистическая обработка данных: А.В., О.М.

Написание текста: А.Л., О.М.

Редактирование: О.М., В.П., А.П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Catana IV, Popp RA, Ioan VP, Catana A, Radeanu D, Maniu A, Cosgarea M. Comparative analysis of GSTM1/GSTT1 null alleles and Ile105Val GSTP1 variant in patients with nasal polyposis and hyposmia in a Romanian population group. *Romanian Review of Laboratory Medicine*. 2013;21(2):189-196. https://doi.org/10.2478/rrlm-2013-0006
2. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Human Genomics*. 2004;1(6):460-464. https://doi.org/10.1186/1479-7364-1-6-460
3. Arbag H, Cora T, Acar H, Ozturk K, Sari F, Ulusoy B. Lack of association between the glutathione-s-transferase genes (GSTT1 and GSTM1) and nasal polyposis. *Rhinology*. 2006;44(1):14-18.
4. Hayes JD, Strange RC. Glutathione s-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000;61(3):154-166. https://doi.org/10.1159/000028396
5. Minelli C, Granell R, Newson R, Rose-Zerilli MJ, Torrent M, Ring SM, Holloway JW, Shaheen SO, Henderson JA. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *International Journal of Epidemiology*. 2009;39(2):539-562. https://doi.org/10.1093/ije/dyp337
6. Overgaard CE, Schlingmann B, White DS, Ward C, Fan X, Swarnakar S, Brown LAS, Guidot DM, Koval M. The relative balance of the GM-CSF and TGF-β1 regulates lung epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015;308(12):1212-1223. https://doi.org/10.1152/ajplung.00042.2014
7. Schamberger AC, Mise N, Jia J, Genoyer E, Yildirim AO, Meiners S, Eickelberg O. Cigarette smoke-induced disruption of bronchial inflammatory growth factor-β. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2014;50:1040-1052. https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0090OC
8. Shi M, Zhu J, Wang R, Chen X, Mi L, Walz T, Springer TA. Latent TGF-β structure and activation. *Nature*. 2011;474(7351):343-349. https://doi.org/10.1038/nature10152
9. Gutcher I, Donkor MK, Ma Q, Rudensky AY, Flavell RA, Li MO. Autocrine transforming growth factor-β1 promotes in vivo Th17 cell differentiation. *Immunity*. 2011;34(3):396-408. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.005
10. Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF-β family proteins in development and disease. *Nature Cell Biology*. 2007;9(9):1000-1004. https://doi.org/10.1038/ncb434
11. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-β signaling in fibrosis. *Growth factors*. 2011;29(5):196-202. https://doi.org/10.3109/08977194.2011.595714
12. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clinical Experimental Allergy*. 2000;30(1):37-41. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00095.x
13. De Boer WI, Hau CM, van Schadewijk A, Stolk J, van Krieken JH, Hiemstra PS. Expression of epidermal growth factors and Their Receptors in the Bronchial Epithelium of Subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;125(2):184-192. https://doi.org/10.1309/W1AXKGT7UA37X257
14. Voynow JA, Fischer BM, Roberts BC, Proia AD. Basal-like cells constitute the proliferating cell population in cystic fibrosis airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(8):1013-1018. https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1398OC
15. Woodruff PG. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(4):350-355. https://doi.org/10.1513/pats.201101-015RM
16. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews*. 1997;18(1):4-25. https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287
17. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. *Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование*. М.: Мир; 1984. Maniatis T, Fritsch E, Sambrook D. *Metody gennoi inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie*. M.: Mir; 1984. (In Russ.).
18. Мезенцева О.Ю., Воробьева А.А., Иванов В.П., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов 2 фазы детоксикации с риском развития полипозного этмоидита. *Российская оториноларингология*. 2014;2(69):49-52. Mezentseva OYu, Vorobieva AA, Ivanov VP, Polonikov AV, Bushueva OYu. Research of associations of polymorphic options of genes of 2 phases of a detoxication with risk of development polyposis ethmoiditis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;2(69):49-52. (In Russ.).
19. Schlesselman JJ. *Case-control studies. Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
20. Kim SH, Park HS, Holloway JW, Shin HD, Park CS. Association between a TGFβ1 promoter polymorphism and rhinosinusitis in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Respiratory Medicine*. 2007;101(3):490-495. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.07.002
21. Takeuchi K, Majima Y, Sakakura Y. Tumor necrosis factor gene polymorphism in chronic sinusitis. *The Laryngoscope*. 2000;110(10):1711-1714. https:/doi.org10.1097/00005537-200010000-00027
22. Fruth K, Best N, Amro M, Ingel K, Gosepath J, Mann WJ, Brieger J. No evidence for a correlation of glutathione S-tranferase polymorphisms and chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49(2):180-184.
23. Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Thongmung N, Ratanachaiwong W, Sura T, Sritara P. Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione s-transferase gene. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-6. https://doi.org/10.1155/2013/474963
24. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Human Genomics*. 2004;1(6):460-464. https://doi.org/10.1186/1479-7364-1-6-460
25. Spiteri MA, Bianco A, Strange RC, Fryer AA. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation. *Allergy*. 2000;55(61):15-20. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00502.x
26. Corchero J, Pimprale S, Kimura S, Gonzalez FJ. Organization of the CYP1A cluster on human chromosome 15: implications for gene regulation. *Pharmacogenetics*. 2001;11(1):1-6. https://doi.org/10.1097/00008571-200102000-00001

Поступила 12.12.2018
Received 12.12.2018
Принята к печати 16.02.2019
Accepted 16.02.2019